

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Experimentelle Untersuchungen
zur Frage des Einflusses von
Pausendauer und Dosishöhe auf
den Fraktionierungseffekt

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

vorgelegt von
Hans-Lothar Klein aus Wattenscheid/Westfalen
1957

Aus der medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof.Dr.med. N.Henning

Experimentelle Untersuchungen
zur Frage des Einflusses von Pausendauer und Dosishöhe
auf den Fraktionierungseffekt.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
E r l a n g e n

Vorgelegt von
Hans-Lothar K l e i n
aus Wattenscheid/Westfalen

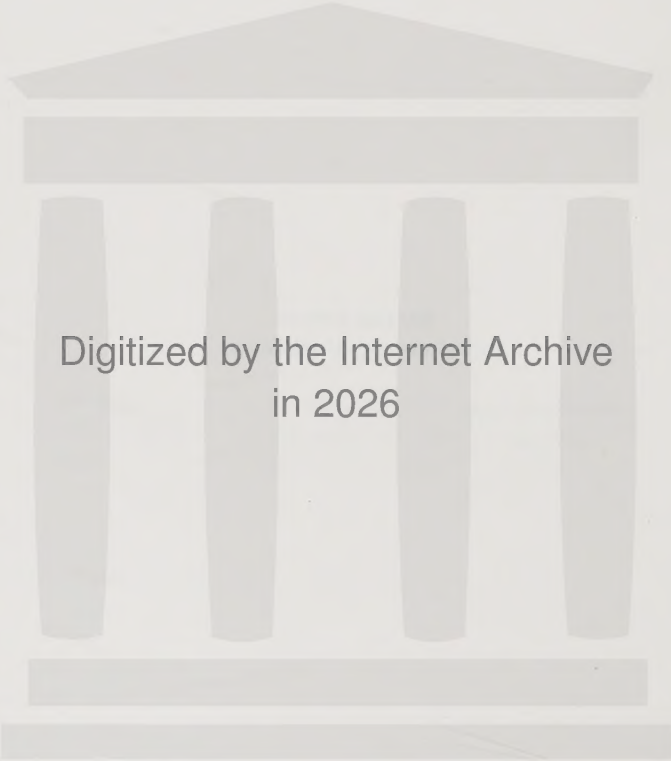


Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen

Referent: Privatdozent Dr. Ing. F. Wachsmann
Korreferent: Professor Dr. med. N. Henning
Dekan: Professor Dr. med. C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 17.7.1957

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548205_0070

Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung

- 1.) Die Reaktion der menschlichen Haut auf Röntgenbestrahlung
- 2.) Die zeitliche Dosisverzettelung

B) Hauptteil

- 1.) Problemstellung
- 2.) Weg zur Durchführung der Arbeit
- 3.) Verwandte Hilfsmittel
 - a) Versuchstier
 - aa) Begründung für die Wahl eines Schweines als Versuchstier
 - bb) Praktische Hinweise bei Arbeiten mit dem Versuchstier Schwein
 - b) Strahlenqualität
 - c) Feldbeschaffenheit
 - d) Erythemmessung
 - aa) Allgemeines über Methoden der Erythemmessung
 - bb) Unsere Methode der Erythemmessung
 - bb₁) Gerät
 - bb₂) Messung
- 4.) Besprechung des 1. Versuches;
Ablauf der Strahlenreaktion
 - a) bei Feld 1
 - a₁) bei Feld 2
 - a₂) bei Feld 3
 - a₃) bei Feld 4
 - b) Rückschau auf den 1. Versuch

aa) Vergleich der von uns beobachteten Reaktionen
mit den Angaben in der Literatur

bb) Ergebnis des 1. Versuches

cc) Erläuterungen zum Ergebnis des 1. Versuches

dd) Zusammenfassung des 1. Versuchsergebnisses

5.) Besprechung des 2. Versuches

a) Begründung für den 2. Versuch

b) Änderung der Gesamtdosen

c) Anordnung der Felder

Ablauf der Strahlenreaktion

d) bei den Feldern 2, 3 und 4

d₁) bei Feld 1

e) Allgemeines über den beobachteten Ablauf der
Epitheliolyse

f) Fotografische Wiedergabe der besprochenen Re-
aktionen

g) Zusammenfassung des 2. Versuchsergebnisses

C) Schluß

Folgerungen aus dem Ergebnis der Arbeit

A) Einleitung

1.) Die Reaktion der menschlichen Haut auf Röntgenbestrahlung.

Die Haut ist für die Strahlentherapie von besonderer Bedeutung, da sie in vielen Fällen für die Strahlen, die ins Körperinnere gelangen sollen, als Eintrittspforte dient. Durch eine ihr eigene Strahlenempfindlichkeit kann auf Grund bestimmter Strahleneffekte an der Haut die obere Grenze der anwendbaren Dosis festgelegt werden.

Lange Zeit hat sich die Strahlentherapie diese Eigenschaft der Haut zunutze gemacht. Als man noch nicht die heute gebräuchliche physikalische Dosismessung beherrschte, wurden die Strahlenreaktionen an der Haut als "biologisches Dosismaß" verwandt. S e i t z und W i n t z (25) bezeichneten die Dosis, "die bei harter Strahlung alsbald nach erfolgter Bestrahlung eine leichte Rötung, drei Wochen später eine leichte hellbraune Verfärbung und nach sechs Wochen eine deutliche Bräunung der bestrahlten Hautstellen hervorruft", als "Hauteinheitendosis" oder abgekürzt "HED". Nach Einführung der exakten physikalischen Dosismessung wurde ersichtlich, daß die HED einer Einfallsdosis von ungefähr 600 r entspricht. Dabei konnte gleichzeitig festgestellt werden, daß die individuellen Schwankungen der Strahlenempfindlichkeit an der Haut bis zu $\pm 30\%$ betragen; H o l t u s e n (14).

Um einen Überblick über die Vorgänge zu geben, die an der Haut nach Röntgenbestrahlung auftreten und damit gleichzeitig ein besseres Verständnis dessen zu ermögli-

chen, was im Hauptteil dieser Arbeit abgehandelt wird, sei einleitend zunächst dargelegt, welche Strahleneffekte an der Haut nach bestimmten Dosen zu beobachten sind.

In der Literatur finden sich bei Beurteilung von Hautreaktionen zumeist folgende Bestrahlungsbedingungen: Spannung 180 kV; Filter 0,5 mm Cu; Halbwertschicht 0,9 mm Cu; FHA 23 cm; Dosisleistung an der Oberfläche 40 r/min; Feldgröße 6x8 cm. Bei diesen Bedingungen werden folgende Reaktionen beobachtet: Nach Verabreichung von

200 r : keine Bestrahlungsreaktion

300 r : einige Stunden nach der Bestrahlung Auftreten einer feinen Rötung, die innerhalb einiger Tage in eine schwache Bräunung übergeht. Diese Bräunung beruht auf einer Pigmenteinlagerung im stratum basale und in den Chromatophoren der Cutis.

400 r : diese Dosis wird als "Epilationsdosis" bezeichnet, da sie nach ungefähr drei Wochen Haarausfall hervorruft (3). Der Haarausfall ist auf eine Strahlenschädigung der Haarfollikel zurückzuführen, die von allen Hautanhangsgebilden, nächst den Talgdrüsen, am meisten strahlenempfindlich sind. Regeneration der Haare erfolgt nach ungefähr acht Wochen.

600 r : deutliche Rötung als Frühreaktion einige Stunden nach der Bestrahlung, Ansteigen der Rötung bis zu einem Maximalwert und Übergang in eine Pigmentierung.

800 r : Erythemreaktion, die im "Dreiwellentyp" verläuft; M i e s c h e r (19).

Das Röntgenerythem ist an Vorgänge gebunden, die

sich im papillären und subpapillären Kapillarp^{lexus} abspielen. K e p p (16) spricht von einer Kapillarschlingenerweiterung, die eine Rundzelleninfiltration um die Gefäße nach sich ziehe. Erst nach Abklingen des Erythems träten degenerative Veränderungen im Bindegewebe auf. Die Kapillarerweiterung wurde lange Zeit durch die Einwirkung histaminähnlicher Substanzen erklärt. "Da sich die Gefäßerweiterung aber streng auf das Bestrahlungsfeld beschränkt, ist es naheliegender, an eine direkte Strahleneinwirkung auf Gefäßendothelzellen oder auf Nervenendigungen des vegetativen Systems in der Kapillarwand zu denken"; G l a u n e r (9).

Wird die Dosis von 800 r - 850 r überschritten, so werden makroskopische Degenerationsprozesse des Bindegewebes sichtbar. Demnach gilt diese Dosis als Toleranzdosis des Bindegewebes. So beobachtet man nach Verabreichung von

1000 r : ein Hauterythem, das einen Stich ins Bläuliche aufweist. Nach etwa sechs Wochen macht sich eine Schädigung des Bindegewebes durch eine derbe Schwellung des Coriums und Subkutangewebes bemerkbar. J ü n g l i n g (15) bezeichnet diese Erscheinung als "chronisch induriertes Hautödem". Es kann zu einer Verschwielung des Unterhautbindegewebes führen, die als "Induration" bezeichnet wird, (s. Abb. 2).

Nach Verabreichung von

1600 r : zeigt sich ein beschleunigter Ablauf der Strahlen-

reaktion und ein Zusammenfließen der Erythemwellen mit Übergang in eine exsudative Reaktion oder Epitheliolyse, gekennzeichnet durch rhagadenähnliche Rißstellen in der Epidermis, aus denen blutig-seröses Exsudat austritt. Die Epidermis wird dabei abgehoben. Zur Abheilung kommt es erst nach Monaten (s. Abb. 2). Es tritt keine Regenerierung der Hautanhangsgebilde ein.

Nach Strahlung von

2000 r : beobachtet man akute Strahlenulcera (Röntgenverbrennung) mit sehr geringer Heilungstendenz.

Zur einheitlichen Beurteilung der Röntgenstrahlenreaktionen an der Haut wurde von W a c h s m a n n (27) gelegentlich folgende Einteilung angegeben, die auch in nachstehender Arbeit verwandt wird:

- 1) schwaches Erythem
- 2) mittleres Erythem
- 3) starkes Erythem
- 4) leichte Epitheliolyse
- 5) schwere Epitheliolyse
- 6) Nekrose

2.) Die zeitliche Dosisverzettlung.

Im vorstehenden Kapitel wurden die Strahlenbedingungen genannt, die oftmals in der Literatur bei Beurteilung von Hautreaktionen nach Röntgenbestrahlung erwähnt werden. Es hat sich nun gezeigt, daß bei Veränderung dieser Bedingungen das bestrahlte Gewebe jeweils anders reagiert, sei es eine Veränderung der Strahlenqualität oder eine Verän-

derung der räumlichen oder zeitlichen Dosisverteilung.

In der Einleitung dieser Arbeit, die sich u.a. mit einer Frage der zeitlichen Verzettlung der Dosis an der Haut auseinandersetzt, soll das Wesentliche dieser Methode kurz erörtert werden:

Das Ausmaß der biologischen Wirkung einer Bestrahlung ist u.a. von dem Zeitraum, in der sie verabreicht wird, abhängig. Dieses Abhängigkeitsverhältnis wird durch den sogenannten "Zeitfaktor" näher charakterisiert. Der Zeitfaktor ist dabei die Zahl, mit der die innerhalb kurzer Zeit einmalig verabreichte Dosis multipliziert werden muß, wenn sie bei zeitlicher Verzettlung die gleiche biologische Wirksamkeit haben soll.

Es hat sich gezeigt, daß verschiedene Gewebsarten auf eine Veränderung der zeitlichen Dosisverzettlung unterschiedlich reagieren, so ist z.B. möglich, daß der Zeitfaktor für das zu bestrahlende Tumorgewebe kleiner sein kann als für das gesunde Gewebe in der Umgebung. Diese Tatsache bietet eine Möglichkeit zur Steigerung der Elektivität. Der Begriff der Elektivität wird dabei durch den "Elektivitätsfaktor", nach W a c h s m a n n (28) (29), definiert:

$$\text{Elektivitätsfaktor} = \frac{\text{zulässige Dosis in der Umgebung}}{\text{erforderliche Dosis am Herd}}$$

Eine strahlentherapeutische Tumorbehandlung läßt sich hiernach am besten durchführen, wenn der Zählerwert des Bruches möglichst groß und der Nennerwert möglichst klein ist; zumindest aber muß der Faktor die Größe 1 haben. Das Ziel der Behandlung ist immer, im Herd eine starke Reaktion und in der gesunden Umgebung dagegen eine möglichst schwache Reaktion hervorzurufen.

Die Erforschung, daß der Zeitfaktor für Tumorgewebe häufig kleiner als 1 ist, führt zu der Erkenntnis, daß eine zeitliche Verzettlung der Dosis Tumorgewebe eher zur Einschmelzung bringt als einzeitige Strahlenverabreichung. So kennzeichnet W a c h s m a n n (30) die Verstärkung der Strahlenreaktion im Tumor bei der heute gebräuchlichen Fraktionierung durch den "Dosisfaktor":

$$\text{Dosisfaktor} = \frac{\text{Herdreaktion bei fraktionierter Verabreichung}}{\text{Herdreaktion bei einzeitiger Verabreichung}}$$

Vom strahlentherapeutischen Standpunkt aus ist es wünschenswert, einen möglichst großen Dosisfaktor zu erzielen.

Nachstehend seien die Möglichkeiten der Verteilung der Strahlendosis über einen größeren Zeitraum einzeln aufgeführt. Eine zeitliche Dosisverzettlung ist möglich

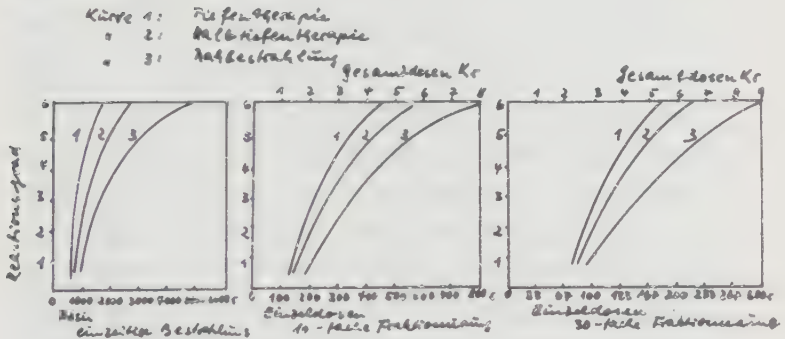
- 1) durch Protrahierung
- 2) durch Fraktionierung und
- 3) durch eine Kombination der Protrahierung mit der Fraktionierung.

Bei der P r o t r a h i e r u n g, einer Methode, bei der die Dosis mit einer konstanten kleinen Dosisleistung von etwa 3-5 r/min verabreicht wird, konnten C h a o u l, W a c h s m a n n und R o s e n b e r g e r (5) für Bestrahlungen der Haut nachweisen, daß ein Unterschied zwischen kurzzeitiger und lang auseinandergezogener Strahlenverabreichung erst dann auftritt, wenn die Bestrahlungszeit wenigstens über 1 - 2 Stunden ausgedehnt wird. Aus wirtschaftlichen Gründen wird darum die Protrahierungsmethode in der Röntgenstrahlentherapie vernachlässigt.

Bei der F r a k t i o n i e r u n g wird eine

sonst einzeitig verabreichte Dosis in Teildosen gestrahlt, zwischen denen bestrahlungsfreie Zeiträume liegen. Eine Vergrößerung der zeitlich verzettelten Dosis wird durch den Fraktionierungsfaktor angegeben. Der Vorteil, den diese Methode für die Haut bietet, ist von W a c h s m a n n (27) für einzeitige Bestrahlung, für 10-fache und 30-fache Fraktionierung in nachstehenden Diagrammen angegeben worden:

Abb.1)



Die Kombination der Protrahierung mit der Fraktionierung wird so gehandhabt, daß eine Gesamtdosis in Teildosen mit bestrahlungsfreien Intervallen verabreicht wird, wobei die einzelnen Teildosen protrahiert gestrahlt werden.

B) Hauptteil

1.) Problemstellung

In der Strahlentherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten die Methode der fraktionierten Röntgenbestrahlung vor allem da durchgesetzt, wo große Gesamtdosen gestrahlt werden müssen. Über das Wesen der Methode wurde in der Einleitung dieser Arbeit berichtet. Es ist daraus ersichtlich, daß die Unterteilung in Einzeldosen, die heute zumeist **t ä g l i c h** verabreicht werden, für die kranken Patienten wie auch für die Klinik eine Belastung bedeutet. Bei näherer Betrachtung dieses Problems liegt darum die Frage nahe: Könnte unter Voraussetzung gleicher Gewebsreaktion ohne Veränderung von Gesamtbestrahlungszeit und Gesamtdosis durch ein Zusammenziehen der täglichen Einzeldosen diese für Patienten und Klinik bestehende Belastung verringert werden? Oder: Um wieviel müßte eine bestimmte Gesamtdosis unter Beibehaltung gleicher Gesamtbestrahlungszeit bei Zusammenziehen der täglichen Teildosen verringert werden, um keine Veränderung der Gewebsreaktionen hervorzurufen?

Diese Fragen wollten wir in nachstehender Arbeit auf ihre Klärung hin untersuchen. Dabei interessierten vor allem zwei Probleme: 1.) Wie reagiert der zu behandelnde Tumor auf ein Zusammenziehen der Einzeldosen, und 2.) wie reagiert die Haut, die ja die Eingangspforte der Strahlen ist, auf ein Zusammenziehen der Einzeldosen? Im Rahmen dieser Arbeit wollten wir nur die zweite Frage, die das Verhalten der Haut bei Zusammenziehen der Teildosen behandelt, näher untersuchen.

2.) Weg zur Durchführung der Arbeit.

In diesem Kapitel wird zunächst kurz dargelegt, wie wir die Arbeit durchzuführen gedachten. Im Anschluß daran berichten wir über die Hilfsmittel zu unseren Versuchen.

Entsprechend unserer Fragestellung wurden zwei Versuche angestellt.

1. Versuch: Vier Felder wurden in der gleichen Gesamtbestrahlungszeit von 30 Tagen mit der gleichen Gesamtdosis von 6000 r, die für jedes Feld entsprechend fraktioniert war, bestrahlt. Die Teildosen waren für jedes Feld der Reihe nach stärker zusammengerafft. Eine Vergrößerung der Pausendauer ergab sich daraus zwangsläufig. Die Dosis von 6000 r wählten wir, weil sie ungefähr dem 1 1/2-fachen der Dosis entspricht, die beim Menschen eine "leichte Epitheliolyse" erzeugt. Bei der weniger strahleneempfindlichen Haut unseres Versuchstieres (Schwein) glaubten wir mit der gewählten Dosis von 6000 r dieselbe Reaktion, eine "leichte Epitheliolyse", auf allen Feldern hervorrufen zu können. Dieser Reaktionsgrad erschien uns einerseits geeignet, vergleichende Beobachtungen anstellen zu können, andererseits belastete er den Gesundheitszustand des Versuchstieres nicht zu stark. Die Anordnung zeigte also folgendes Bild:



Feld 1) $2 \times 100 \text{ r/d}$ (d = Tag) über 30 Tage = 6000 r
60-fache Fraktionierung (12-Stundencyklus)

Feld 2) $1 \times 200 \text{ r/d}$ über 30 Tage = 6000 r
30-fache Fraktionierung

Feld 3) $1 \times 400 \text{ r/2d}$ über 30 Tage = 6000 r
15-fache Fraktionierung

Feld 4) $1 \times 600 \text{ r/3d}$ über 30 Tage = 6000 r
10-fache Fraktionierung

Diesen 1. Versuch führten wir aus zweierlei Gründen durch: Einmal um festzustellen, in welchen Grenzen ein Zusammenziehen der Einzeldosen möglich sei bei Beibehaltung von Gesamtdosis und Gesamtbestrahlungszeit, ohne die Hautreaktion zu verändern. Für den Fall, daß durch ein zu starkes oder zu geringes Zusammenziehen der Einzeldosen der Grad der "leichten Epitheliolyse" über- oder unterschritten wurde, sollte uns andererseits dieser 1. Versuch ein Maßstab sein, der zeigte, in welchem Ausmaß die Dosen in einem 2. Versuch zu verändern seien, um überall gleiche Reaktionen hervorzurufen. Wir wollten uns also mit Hilfe dieses 1. Versuches gleichsam an die Dosen "herantasten", die in einem 2. Versuch gewählt werden mußten, um bei Beibehaltung der gleichen Gesamtbestrahlungszeit gleiche Hautreaktionen hervorzurufen.

Im 2. Versuch änderten wir, wie schon gesagt, die Gesamtdosen - und zwar wurden diese vergrößert für Felder, bei denen im 1. Versuch die Reaktion schwächer ausgefallen war als dem Grad der "leichten Epitheliolyse" entsprach. Entsprechend wurde für Felder, bei denen die Reaktion stärker ausgefallen war, die Gesamtdosis verkleinert.

3.) Verwandte Hilfsmittel

a) Versuchstier

Die Versuche konnten am Menschen nicht durchgeführt werden, da im voraus nichts Genaues darüber ausgesagt werden konnte, wie die Haut tatsächlich auf ein Zusammenziehen der täglichen Teildosen reagieren würde. Wir bedienten

uns darum eines Versuchstieres.

aa) Begründung für die Wahl eines Schweines als Versuchstier.

Folgerungen aus Bestrahlungsversuchen an Tieren können auf den Menschen umso eher übertragen werden, je näher seine Verwandtschaft zum Versuchstier ist. Nahe Verwandtschaft besteht zu den höheren Säugetieren. Ein Studium des vergleichenden histologischen Aufbaues der Haut der Haussäuger und der des Menschen ließ wesentliche Unterschiede nicht hervortreten, mit Ausnahme der verschiedenartigen Pigmentierung (26). In dieser Hinsicht zeigte die Haut des Hausschweins bei Vergleich mit der menschlichen Haut Farbähnlichkeit.

Nachdem H o d g e s, B r u n s w i g und P e r r y (13) Schweine bereits zu Versuchen über die Feststellung des Einflusses der Feldgröße verwandt hatten und auch am hiesigen Strahleninstitut die Haut von Schweinen als Versuchsobjekt gedient hatte (31), erschien auch für diese Arbeit unser Hausschwein als geeignetes Versuchstier. - Benutzt wurde ein holsteinisches Landschwein von 50 kg Gewicht. Das Tier trug keine Pigmentierungsflecke.

bb) Praktische Hinweise für den Umgang mit dem Versuchstier.

Über den Umgang mit Schweinen als Versuchstier für langdauernde Bestrahlungsversuche wird in der Literatur nicht berichtet. Da man sich aber oft dieses Versuchstieres bedient, soll über die Erfahrungen beim Umgang mit

demselben etwas ausführlicher berichtet werden, damit sich künftig ihrer bedient werden kann.

Der Versuchsanordnung entsprechend, mußte das Schwein zweimal am Tage in eine Lage gebracht werden, die eine ungestörte Bestrahlung zuließ. Da sich die Tiere - zumal in der angegebenen Gewichtsklasse - sehr lebhaft, scheu und widerspenstig verhalten, schien die gestellte Aufgabe zunächst schwierig, da eine Narkotisierung mit den gebräuchlichen Narkotica, zweimal am Tage, nicht zu verantworten war, ohne das Leben des Tieres ernsthaft zu gefährden. Auf Anraten eines Veterinärarztes bedienten wir uns eines Schlafmittels: Sulfonal DAB 6, Chemische Werke München-Aubing. Dieses Schlafmittel, das auch in der Humanmedizin als Dauerschlafmittel Verwendung findet, wurde dem Gewicht des Tieres entsprechend, ungefähr 14 - 16 g, in süßer Milch verabreicht. Nach 30 - 45 Minuten trat tiefer Schlaf ein, der drei Stunden und länger anhielt. Bei längerer Verabreichung des Mittels ist eine Urinprobe auf Hb unerläßlich. Bei evtl. Nierenblutungen ist Sulfonal DAB 6 sofort abzusetzen.

Die Tiere gewöhnen sich schnell an den Menschen. So war es bei Verabreichung kleiner Strahlendosen später möglich, ohne Schlafmittelgabe zu bestrahlen. Dazu wurde das Tier, mit einer Strickschlinge durchs Maul, hinter den Hauern, am Oberkiefer gefesselt; das andere Ende des Strickes ist dabei an einen Pfahl gebunden. Das Tier zieht dabei immer zurück und steht so fixiert. Diese Methode wird vielfach von Tierärzten bei Durchführung intravenöser Injektionen angewandt. - Während des Versuches sollte zur

Gesunderhaltung des Tieres auf besonders gute Pflege geachtet werden; (täglich frische Streu, Auslauf, gutes Futter). Während des Nachschlafes ist das Tier mit Stroh oder einer Decke vor Wärmeabstrahlung zu schützen (Pneumoniegefahr).

Um das bei Schweinen beliebte Scheuern und Kratzen an den rauhen Stallwandungen zu verhindern, wurden diese mit glatten Hartfaserplatten abgedeckt. Mechanische Reize wurden so ausgeschlossen und damit unerwünschte reaktive Hyperämien oder auch Vasokonstriktionen der bestrahlten Hautpartien, die den Feldern ein bisweilen fleckiges Aussehen verleihen können, ferngehalten.

Auf Wärme- und Kältereize, die von Hyperämien bis Vasokonstriktionen begleitet werden, hat man bei der Schweinehaut nicht so zu achten wie bei der Menschenhaut. Jedoch ruft ein Guß warmen Wassers auch hier eine fast augenblickliche Gefäßdilatation mit folgender Hyperämie hervor.

b) Strahlenqualität.

Spannung an der Röhre:	100 kV
Röhrenstrom:	5 mA
Filter:	keine
Eigenfilter d. Röhre:	1 mm Al
Focus-Haut-Abstand:	15 cm
Dosisleistung:	85 r (frei Luft) + 20 % Rückstreuung
Dosismessung:	Fingerhutkammer und SRW-Universal-dosimeter

c) Feldbeschaffenheit.

Bei Bestrahlungsversuchen an der Haut wird in der Literatur die Größe des Feldes meist mit 6x8 cm angegeben. Wir wählten die Feldgröße kleiner - 5x5 cm - um auf dem Rücken des Versuchstieres genügend Platz für mehrere Felder zu haben. Als Strahlenschutz für die Feldumgebung wurde in der Größe 5x5 cm aus Bleigummi ein Fenster herausgeschnitten, das mit einem 2 cm breiten Rand versehen war. Dieser wurde bei jeder Bestrahlung mit Wundpflasterklebmasse auf die rasierte Haut des Tieres geklebt, so daß innerhalb der Umrandung das zu bestrahlende Feld lag (s. Abb.2). Die angewandte Klebmasse gab die Gewähr, die Haut so wenig wie möglich zu reizen. Bei Anwendung gewöhnlichen Klebstoffes war eine chemische Reizung und damit eine Hyperämie der beklebten Hautstellen zu erwarten. Dabei hätte evtl. ein Verwischen der Grenzen des Röntgenerythems und damit Ungenauigkeiten der Auswertung eintreten können.

Die Felder waren paravertebral angeordnet. Damit hatten

1. alle Felder die gleiche Gewebeskonsistenz;
2. alle Felder gehörten ein und demselben Bereich der Körperoberfläche an, nämlich dem Rücken des Tieres. Die Beachtung dieses Punktes ist für vergleichende Erythemversuche wichtig, da die Körperoberfläche für Röntgenstrahlen Unterschiede in ihrer Empfindlichkeit aufweist (25).
3. Ein Aufliegen während des Schlafes war ausgeschlossen, da die Tiere bekanntlich nie in Rückenlage liegen.

d) Erythemmessung.

Die Beurteilung der Röntgenstrahlenerytheme, die bei den Versuchen zu erwarten waren, wollten wir durch physikalische Messung vornehmen. Bevor wir darlegen, nach welcher Methode wir die Messung der Rötungen an der Schweinehaut vornahmen, wollen wir zunächst einleitend etwas Allgemeines über Methoden der Erythemmessung aussagen.

aa) Allgemeines über Methoden der Erythemmessung.

Über Methoden der Erythemmessung ist vielfach diskutiert worden. Ursprünglich wurden zwei Wege beschritten:

1) Die Farbskala nach F r e u n d und V a l e n t a (8). Die Autoren hatten sie nach empirischer Eichung durch einen Maler anfertigen lassen und erhoben vergleichend die Intensitätsgrade der Strahlungserytheme. Leider fand bei dieser Methode der individuelle Eigenton der Haut keine Berücksichtigung und die Farbskala konnte, streng genommen, immer nur für eine Person Verwendung finden.

2) Die Methode nach H a u s e r und V a h l e (10), "die durch Gelatinefolien steigender Intensität die Erytheme beobachteten und auf die Grenze der Unterscheidungs-fähigkeit zwischen bestrahltem Feld und normaler Haut abstellten".

Auch andere Wege wurden beschritten, so die histologische Erforschung der Strahlenerytheme, R o s t (23), K e l l e r (17). Ferner die Untersuchung mit dem O. M ü l l e r schen Kapillarmikroskop (20), auf das verschiedentlich hingewiesen wurde, D a v i d und G a b r i e l (6) u.a.; auch auf die Möglichkeit der phar-

makodynamischen Prüfung der Haut wurde hingewiesen, L a z a r e w und L a z a r e w a (18) u.a. Eine Verbesserung bedeutete die Einführung der Photometermethode. Sie wurde von D o r n o (7), B o d e (4) und H e l m k e (11) (12) angewandt. Durch das Verfahren von D o r n o wurden die von der Haut reflektierten Strahlen spektral zerlegt und fotometriert. B o d e und H e l m k e beobachteten und fotometrierten die Reflexion monochromatischen Lichtes. Eine weitere Verbesserung bedeutete das Verfahren nach B i t t n e r (1) (2), bei dem die Ablesung der Reflexionswerte mit Hilfe einer Fotozelle und eines Galvanometers erfolgte.

Allgemein wird für eine einwandfreie Erythemmessung die Beobachtung von vier Punkten gefordert, S c h a l l (24):

- 1) Berücksichtigung des Eigentons der Haut.
- 2) Schaffung einer Definition der Rötungs- und Bräunungseinheiten.
- 3) Konstante Beobachtungs- und Beleuchtungsverhältnisse.
- 4) Möglichkeiten der Trennung von Erythem und Pigment.

bb) Unsere Methode der Erythemmessung.

bb₁) Gerät:

Der bei dieser Arbeit verwandte Erythemmesser wurde nach Angaben von W a c h s m a n n von der Firma Dr. Bruno Lange, Berlin, gebaut. Das Gerät stellt einen verbesserten B i t t n e r schen Erythemmesser dar (1) (2). Er ist leicht und frei beweglich zu handhaben. Die Erythem- und Pigmentwerte werden nach Einschieben von Grün- bzw.

Rotfilter auf einer Galvanometerskala abgelesen. Die Apparatur kann von einer einzigen Person bedient werden. Ein Anlegen des Apparates an die Hautoberfläche ruft keinen Druck hervor, weil der Boden eine Öffnung besitzt; (gegenüber dem B i t t n e r schen Gerät bedeutet das eine Verbesserung, denn bei diesem entstanden durch Druck auf die Haut anämische Bezirke). - Das Gerät wurde von W a c h s - m a n n und S t r i l b y t z k y j (32) kritisch auf seine Brauchbarkeit untersucht und wird heute vielfach zu Erythemmessungen verwandt.

bb₂) Messung.

Die Messungen wurden zu festgesetzten Tageszeiten, jeden Morgen um 6³⁰ h, durchgeführt, um keine fehlerhaften Werte durch Tagesschwankungen der Erythemintensität zu erhalten. Ein Protokollblatt, wie es für jeden Tag der Beobachtung angefertigt wurde, ist hier beigelegt. Aus ihm ist ersichtlich, wie die Messung vorgenommen wurde:

- I Es wurde vor jeder Messung ein ganz bestimmtes Weiß als Eichwert benutzt, um Spannungsschwankungen festzustellen.
- II Es wurde die Farbe der normalen Haut gemessen, um allgemeine Hautfarbeveränderungen des Tieres erfassen zu können, wie sie u.a. durch Wärme- oder Kältereize entstehen können.
- III Erst nach Erhalt der Werte für "Weiß" und "Haut" wurde der Erythemwert bzw. Pigmentwert auf dem Galvanometer ermittelt. Anschließend wurden die gefundenen Reflexionswerte für "Haut" und "Erythem" in ein prozentuales Zahlenverhältnis gebracht, wobei bei der Umrechnung

der Hautwert gleich 100 % gesetzt wurde. In einem Koordinatensystem konnte nun die Ordinate mit den so errechneten Werten, die Abszisse mit "Zeit" beschriftet werden; (s. Abb.3, 4, 5, 6). Die von S c h a l l geforderten vier Punkte, die im vorigen Kapitel aufgeführt sind, waren somit erfüllt. - Nach Verbindung der so gefundenen Punkte entstand im Koordinatensystem eine wellenförmige Kurve, wie sie für den Verlauf eines Erythems charakteristisch ist; M i e s c h e r (19) u.a.

Protokoll:

Tag: 32. Tag nach Beginn der Bestrahlung Zeit: 6⁴⁰ h

Feld	weiß	Haut	Eryth.	weiß/Er.	Haut/Er.	Pigm.	weiß/P.	Haut/P.
2 x 100r pro d	179	93	82	45,2 %	87,3 %	85	47,4 %	91 %
	180	91	80			85		
	180	92	80			86		
	178	95	81			83		
	180	93	82			84		
	897	464	405			423		
1 x 200r pro d	180	95	80	44,8 %	87,1 %	88	48,6 %	93 %
	180	93	81			87		
	178	91	82			88		
	179	94	82			85		
	179	93	81			86		
	896	466	406			434		
1 x 400r pro 2d	180	95	72	40,0 %	76 %	86	47,4 %	92 %
	180	93	70			88		
	179	93	68			86		
	178	92	72			83		
	180	92	71			85		
	897	465	353			428		
1 x 600r pro 3d	180	93	75	43,9 %	83 %	82	46,3 %	88 %
	179	90	75			81		
	179	96	80			83		
	180	92	78			84		
	178	95	79			80		
	896	466	387			410		

+) P. = Pigment

4.) Besprechung des 1. Versuches.

Nachstehend werden die verschiedenen Reaktionsverläufe der vier Felder anhand der gemessenen Strahlungserytheme besprochen. Die Gradeinteilung der Reaktionen wird in der Form vorgenommen, wie sie von W a c h s m a n n (27) gelegentlich vorgeschlagen und wie sie in der Einleitung dieser Arbeit schon erwähnt wurde. Der Verlauf dieser Erytheme wird anhand der gemessenen Rötungswerte im Kurvenbild festgehalten. - Zur Orientierung wird nochmals auf Kapitel 2 verwiesen.

Ablauf der Strahlenreaktion.

a) bei Feld 1): (Abb. 3)

2x100 r/d - 60-fache Fraktionierung (12-Stundencyklus)
Erythem: Auftreten der ersten Erythemreaktion am 17. Tag nach Beginn der Bestrahlung und nach Verabreichung von 3400 r. Beginnender Haarausfall (Epilation) am 23. Tag (4600 r). Deutlicher Dreiwellentyp (19). Die Maxima der Wellen fallen auf den 24., 30. und 42. Tag, sie liegen der Reihenfolge nach gestuft auf verschiedenen Höhen. Die Reaktion tritt am 42. Tag, entsprechend der 3. Welle, als starkes, cyanotisch verfärbtes Erythem auf. Die Haut ist derb und geschwollen und entspricht einem Bild, das nach J ü n g l i n g (15) in der Literatur als "chronisch induriertes Hautödem" bezeichnet wird. Nach diesem Zeitpunkt tritt eine Rückbildung ein, und die Rötung geht in steigender Pigmentierung unter. Veränderungen treten ab 48. Tag nicht mehr meßbar hervor.

Pigment: Erstes Auftreten von Pigment am 24. Tag. Die

Pigmentkurve verläuft in einer bestimmten Anlehnung an die Rötungskurve: Die Erythemminima entsprechen jedesmal einem Pigmentmaximum. Nach Versiegen der Rötungserscheinungen ist der Pigmentierungsverlauf auffällig horizontal.

a₁) bei Feld 2): (Abb. 4)

1x200 r/d - 30-fache Fraktionierung

Erythem: Auftreten der ersten Erythemreaktion am 18. Tag nach Beginn der Bestrahlung und nach Verabreichung von 3600 r. Beginnende Epilation am 22. Tag (4600 r). Auch hier deutlicher Dreiwellentyp, (19). Die ersten beiden Maxima fallen mit denen des Feldes 1 zusammen, also am 24. und 30. Tag; das dritte ist am 44. Tag. Auch hier besteht Stufung des Wellenbildes. Die stärkste Reaktion, am 44. Tag, entspricht einem "starken Erythem". Bei einem Vergleich der Rötungsintensitäten in Feld 1) und 2) läßt sich kein wesentlicher Unterschied feststellen. Die zyanotische Farbe hat am 44. Tag besonders das Zentrum des Feldes mit dem Erscheinungsbild eines "chronisch indurierten Hautödems" (15) befallen; anschließende Verblassung. Wesentliche Veränderungen sind vom 44. Tage ab hier nicht mehr auffällig.

Pigment: Erstes Auftreten von Pigment am 26. Tag. Verlauf der Pigmentierung in der bei Feld 1) geschilderten Anlehnung an die Rötungskurve. Ab 50. Tag sind keine wesentlichen Schwankungen mehr aufzuweisen.

a₂) bei Feld 3): (Abb. 5)

1 x 400 r/2d - 15-fache Fraktionierung

Erythem: Auftreten der ersten Erythemreaktion am 14. Tag nach Beginn der Bestrahlung und nach Verabreichung von 2800 r. Der Dreiwellentyp, der bei den Feldern 1) und 2) beschrieben wurde, ist hier nicht mehr vorhanden. Dagegen sind zwei deutlich ausgeprägte Wellen erkennbar. Die beiden Maxima liegen enger zusammen als in Feld 1) und 2): am 26. und 30. Tag. Eine Stufung ist auch hier auffällig. Nach dem letzten Minimum am 36. Tag steigt die Kurve steil an; das Erythem geht am 45. Tag nach Beginn der Bestrahlung in eine zunächst leichte, dann mittlere epitheliolytische Reaktion über, nachdem am 44. Tag eine leichte Schwellung des gesamten Feldes vorangegangen ist. Es werden rhagadenartige Rißstellen sichtbar, aus denen sich ein seröses Exsudat absondert. Das anschließende Bild einer trockenen Verkrustung wird am 49. Tag durch einen blutig-serösen Exsudationsschub verändert, der noch bestehende größere Epithelinseln befällt und die vorhandenen Krusten ablöst. Der Zustand besteht bis zum 52.-53. Tag. Zu diesem Zeitpunkt hat sich erneut eine harte Verkrustung gebildet, die alle Rißstellen überzieht. Nach Lösung befindet sich unter ihnen zarte, rosafarbene Epithelneubildung. Am 59. Tag nach Beginn der Bestrahlung kann das Feld als abgeheilt bezeichnet werden. - Im Laufe der folgenden Wochen wird die Konsistenz der so betroffenen Hautpartien härter - unter ständiger massiver Pigmentverdichtung. Es entsteht das Bild einer

dunkel pigmentierten, kreisförmig atrophischen Narbe und bindegewebiger Induration; (s. Abb.2).

Pigment: Erstes Auftreten von Pigment am 24. Tag. Verlauf in der geschilderten Anlehnung an die Rötungskurve. Beobachtung bis zum Auftreten der exsudativen Phase.

a₃) bei Feld 4): (Abb.6)

1x600 r/3d - 10-fache Fraktionierung

Erythem: Auftreten der ersten Rötung am 11. Tag nach Beginn der Bestrahlung und nach Verabreichung von 2400 r, also wesentlich eher, als bei den übrigen Feldern. Beginnende Epilation am 18. Tag (3600 r). Im Kurvenbild sind zwei Wellen erkennbar. Die Rötungen steigen zunächst nur langsam an - bis zum ersten Maximum am 22. Tag. Minima sind kaum ausgeprägt. Ein erneutes Maximum am 29. Tag zieht eine verhältnismäßig starke Abschwächung der Reaktion nach sich, mit wieder folgender Verstärkung. Unter cyanotischer Verfärbung und indurierter ödematöser Schwellung, mit vereinzeltm Auftreten von Teleangiektasien, am 38. Tag, Eintritt in die exsudative Phase. Diese verläuft nach derselben Ausbreitung wie in Feld 3), jedoch ist sie stärker. Am 42. Tag, vier Tage nach Beginn der Exsudation, ist deren Höhepunkt in Form einer starken Epitheliolyse erreicht. Die Abheilung verläuft so, wie bei Feld 3) schon geschildert wurde. Am 49. Tag ist das Feld durch eine zarte rosafarbene Epithelneubildung gekennzeichnet. Anschließend setzt eine zunächst leichte, dann immer stärker werdende Bindegewebsinduration unter Einziehung

des befallenen Feldes und starke Pigmentverdichtung ein; (s. Abb.2).

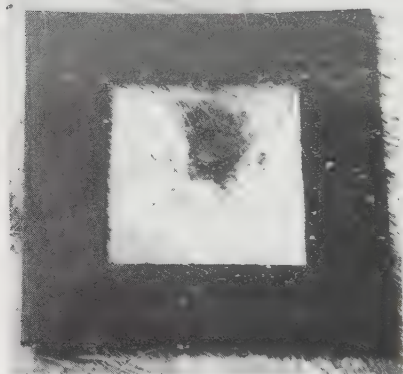


Abb. 2

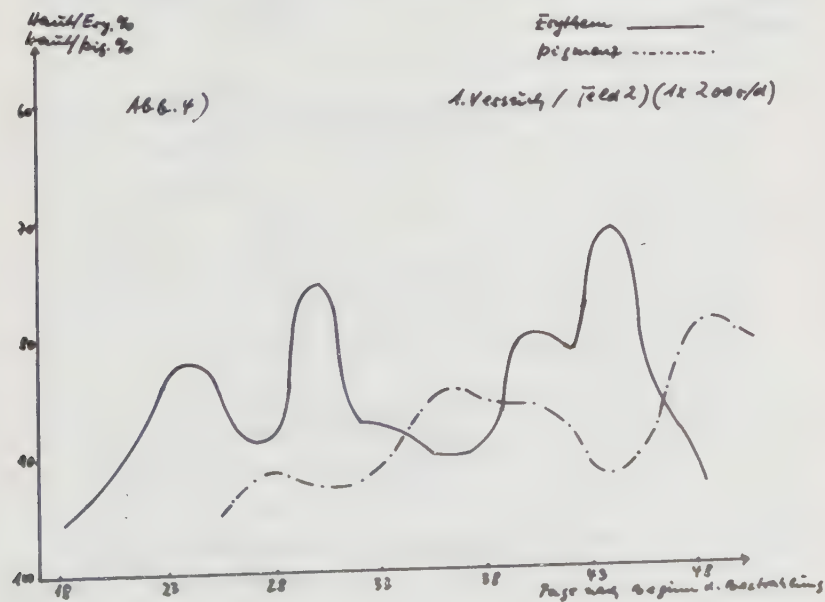
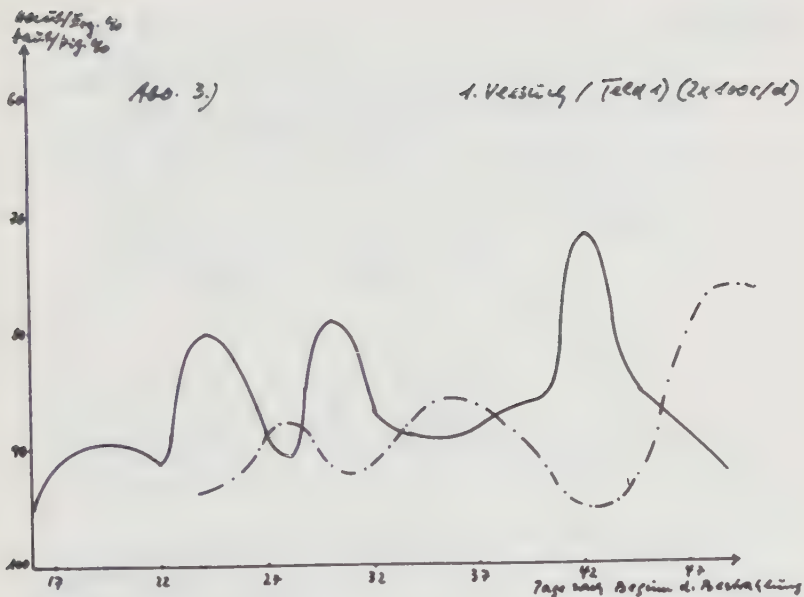
Atrophische Narbe und bindegewebige Induration bei vorangegangener Epitheliolyse nach Röntgen-Bestrahlung.

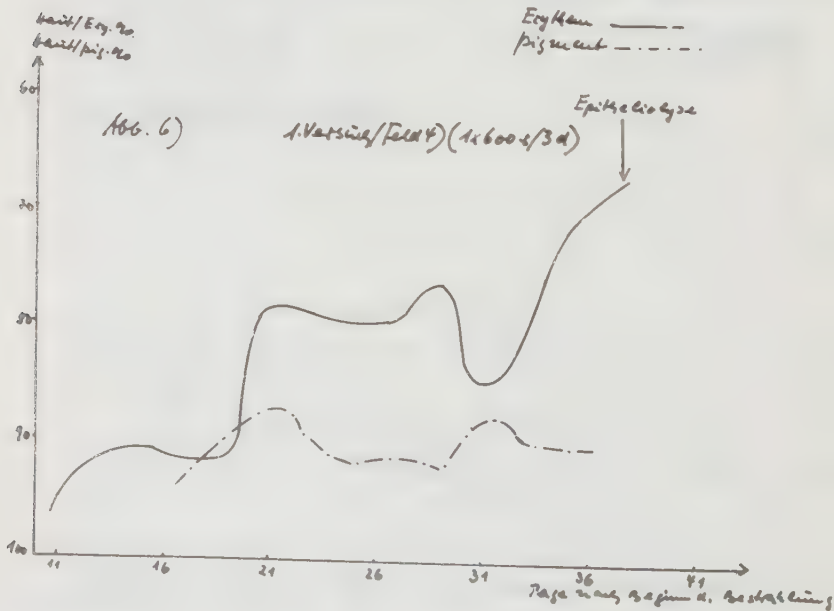
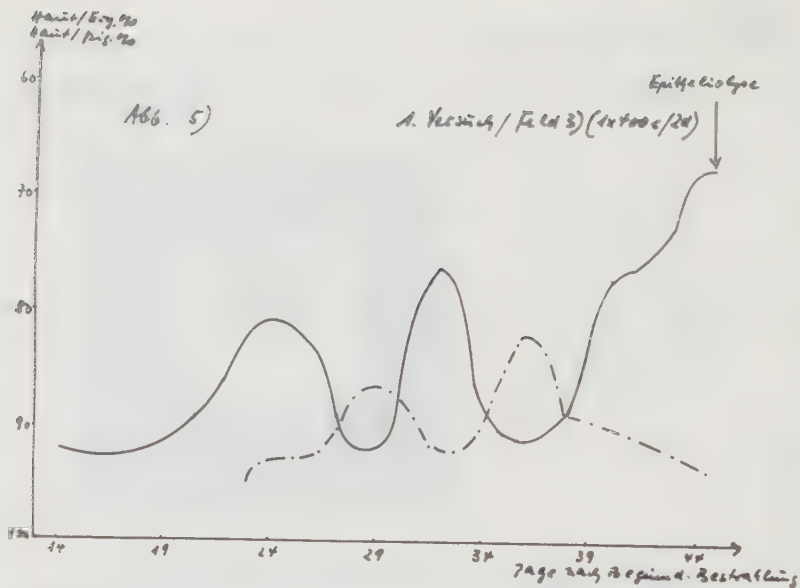
Diese Bindegewebsinduration entspricht einer hyalinen Degeneration. Sie ist mit Verschwinden der elastischen Elemente und des Fettgewebes ein irreparabler, degenerativer Vorgang. Teilweise sind Kapillaren als Teleangiektasien deutlich erkennbar, oder sie verschwinden völlig. Der bleibende Haarausfall beruht auf einer Strahlenschädigung der sehr strahlenempfindlichen Haarfollikel.

Pigment: Der Pigmentverlauf ist wenig intensiv. Erstes Auftreten am 17. Tage. Beobachtung bis zum Auftreten der nässenden Reaktion.

Zur Verhinderung von Verschmutzungen und Infektionen werden die Felder, die eine epitheliolytische Reaktion zeigen, mit sterilem Verbandsmull abgedeckt.

Schmerzen scheint das Tier selbst bei diesen starken Reaktionen wenig zu verspüren: Es ist sehr freßfreudig





und munter. Druckreize am gesunden Rand der Felder mit exsudativer Reaktion rufen kein Unbehagen hervor.

Bei Betrachtung der Kurvenbilder muß bedacht werden, daß sie einen biologischen Vorgang wiedergeben; darum muß verschiedenen Reaktionen, die hier als "gleich" bezeichnet werden, immer eine bestimmte Schwankungsbreite zuerkannt werden.

b) Rückschau auf den ersten Versuch.

aa) Vergleich der von uns beobachteten Reaktionen mit den Angaben in der Literatur.

Der dargestellte Verlauf der beobachteten Erytheme zeigt allgemein die Merkmale, die von Re i s n e r (22), M i e s c h e r (19) u.a. ausführlich beschrieben wurden. M i e s c h e r schreibt: "Das graphische Bild des Röntgenhauterythems stellt eine wellenförmige Kurve dar. Der Normaltypus der Kurve besteht aus drei Rötungswellen, welche in Abständen von einer bis mehreren Wochen aufeinander folgen". "Die dritte Welle ist in der Regel die Hauptwelle und enthält den maximalen Rötungswert". "Diese Normalkurve findet sich sowohl bei schwachen wie bei stärkeren Reaktionen". "Bei intensiven Reaktionen fließen die Wellen zusammen, doch selten so, daß die Gliederung in die drei Einzelwellen vollständig verwischt wird".

Vergleichen wir unsere Beobachtungen (Abb. 3, 4, 5, 6) mit diesen Angaben, so ergibt sich:

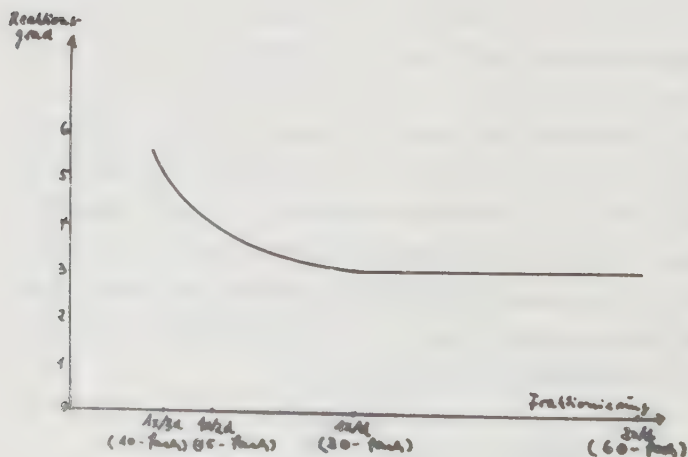
1) Auch wir konnten drei Rötungswellen messen.

- 2) Auch in unserem Versuch ist die dritte Welle jeweils diejenige mit maximalem Rötungswert.
- 3) Bei den intensiven Reaktionen in Feld 3) (1x400 r/2d) und Feld 4) (1x600 r/3d) besteht die beschriebene Neigung zum Zusammenfließen der Wellen, die bei Feld 4) schließlich so stark ist, daß eine Gliederung in die drei Einzelwellen kaum mehr vorgenommen werden kann.

bb) Ergebnis des ersten Versuches.

Das Ergebnis des ersten Versuches zeigt die nachstehende Kurve, (Abb. 7). Es wird der Zusammenhang zwischen der Größe der Fraktionierung und der Stärke der Reaktion sichtbar.

Abb. 7



Die geringste Fraktionierung der Gesamtdosis von 6000 r, wie sie bei Feld 4) (1x600 r/3d) vorlag, zeigt die stärkste Reaktion. Eine größere Unterteilung der Gesamtdosis, die 15-fache, die 30-fache und die 60-fache Fraktionierung der Felder 3) (1x400 r/2d), 2) (1x200 r/d) und 1) (2x100 r/d) führt zu schwächeren Reaktionen. So zeigt Feld 3) eine "leichte Epitheliolyse", die Felder 2) und 1) zeigen dagegen nur noch ein "starkes Erythem". Dieser gleiche Reaktionsgrad "starkes Erythem" der Felder 1) und 2) bedarf hier einer besonderen Beachtung. Feld 1) wurde ja mit halber Tagesdosis alle 12 Stunden bestrahlt (12-Stundencyklus), gegenüber Feld 2), bei dem die Tagesdosis nicht weiter unterteilt war, (24-Stundencyklus). Damit wollten wir untersuchen, ob bei der größeren Fraktionierung der Gesamtdosis, wie sie in Feld 1) vorlag, eine weitere Abschwächung der Strahlenreaktion zu beobachten sei. Nach Vergleich beider Felder muß das verneint werden, denn beide Felder wiesen die gleichen Reaktionen auf. - Demnach ist bei gleicher Gesamtdosis und gleicher Gesamtbestrahlungszeit unter Beibehaltung der gleichen Hautreaktion ein Zusammenziehen der Einzeldosen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung innerhalb bestimmter Grenzen möglich.

Von Interesse dürfte auch der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Rötungserscheinungen bei den verschiedenen Feldern sein (Abb. 3, 4, 5, 6). Während bei Feld 3) (1x400 r/2d) und 4) (1x600 r/3d) Rötungen schon am 14. und 11. Tag auftraten, waren bei Feld 1) (2x100 r/d) und 2) (1x200 r/d) Erytheme erst am 17. bzw. 18. Tag meßbar. Dar-

aus geht hervor, daß Felder, die mit hohen Einzeldosen bestrahlt werden, eine Rötung entsprechend frühzeitiger zeigen.

cc) Erläuterungen zum Ergebnis des ersten Versuches.

Näher erläutert wird das Ergebnis des ersten Versuches durch den Begriff der "Erholung". Als Erholung bezeichnet K e p p (16) in diesem Zusammenhang "die Gesamtheit der Vorgänge, die sich in der lebenden Zelle als Gegenreaktion auf die Bestrahlung abspielen und deren Ziel darin besteht, die gestörte Zellfunktion wieder herzustellen".

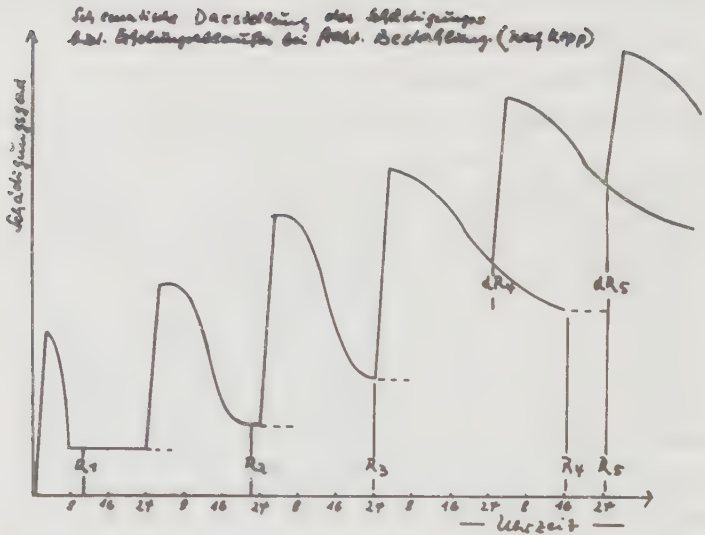
Die Zusammenhänge, die zwischen Größe der Dosen und der Pausen einerseits und den Erholungsvorgängen im bestrahlten lebenden Gewebe andererseits bestehen, sind von R e i s n e r (21) und K e p p (16) näher untersucht worden. Zur Klärung unseres Versuchsergebnisses sei darum näher auf sie verwiesen:

- 1) "Die Erholung ist niemals ganz vollständig: Das Erholungsausmaß ist umso größer, je kleiner die verabfolgte Dosis war".
- 2) "Die Erholungsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmender Größe der Dosis ab".
- 3) "Die Erholungsgeschwindigkeit wird umso geringer, je mehr das betreffende Gewebe schon einer Strahlenschädigung ausgesetzt wurde und sich die Strahlenbelastung seiner Verträglichkeitsgrenze nähert".
- 4) "Der Ablauf der Erholung ist nicht gleichmäßig, die Erholungsgeschwindigkeit nimmt mit der Zeit, die nach der Bestrahlung verflossen ist, ab".

Vergleichen wir diese Erkenntnisse mit unserem ersten Versuch: Feld 1) (2×100 r/d) lassen wir dabei zunächst unberücksichtigt; es wird später noch darauf eingegangen. - Nach dem Ergebnis unseres Versuches ist ersichtlich, daß das Erholungsausmaß umso größer war, je kleiner die verabfolgte Dosis war. Das war besonders bei Feld 2) (1×200 r/d) der Fall. (Reaktion bei Feld 2) (1×200 r/d) "starkes Erythem" gegenüber Feld 4) (1×600 r/3d) "schwere Epitheliolyse"). Daraus geht auch der nächste Punkt der von R e i s n e r aufgestellten Gesetzmäßigkeiten hervor, daß nämlich die Erholungsgeschwindigkeit mit zunehmender Größe der Dosis abnimmt, wie Feld 3) (1×400 r/2d) und 4) (1×600 r/3d) zeigen. Auch Punkt drei entspricht unserem Versuch: Eine größere Gewebsschädigung durch die hohen Teildosen ging aus dem Kurvenverlauf des Feldes 4) schon frühzeitig hervor.

Über Punkt vier, den Ablauf der Erholung, wird von K e p p und R e n n e k a m p (16) berichtet: Die Erholungsvorgänge beginnen in der Haut schon in der ersten Stunde nach der Bestrahlung und verlaufen bis zur ausschließlich 4. Stunde in fast gleichmäßigem Tempo. Eine starke Erholung erfolgt zwischen der 4. und 8. Stunde nach der Bestrahlung; der Vorgang setzt sich dann bis zur 12. Stunde langsam fort, um bis zur 24. Stunde in sehr verlangsamtem Tempo auszulaufen. Erläutert werden die Vorgänge durch Abb. 8, einer schematischen Darstellung nach K e p p (16).

Abb. 8



Hier wird der Schädigungsablauf als Funktion der Zeit registriert. Die Wellen bedeuten Anstieg der Schädigung mit nachfolgender Erholung. Mit zunehmender Restschädigung (R) tritt eine Abnahme der Erholungsgeschwindigkeit in den Bestrahlungspausen auf. Bei weiterem Fortsetzen der Bestrahlung reicht schließlich die Zeit von 24 Stunden nicht mehr aus, um eine Erholung bis auf das jeweilige R zu ermöglichen. Eine erneute Bestrahlung baut dann nicht mehr auf der Restschädigung auf, sondern auf einem dR (hier dR_4 , dR_5) höheren Schädigungsgrad. Die Endreaktion wird dadurch vergrößert.

Aus all dem geht hervor, daß Erholungsvorgänge am strahlenbelasteten Gewebe vor allem von der Größe der Dosis, sowohl von der Einzeldosis als auch von der Gesamtdosis, und weniger von der Pausendauer abhängig sind. Die Pausendauer erlangt erst dann Bedeutung, wenn sie den nach jeder Einzelbestrahlung erfolgenden Erholungsablauf nicht

mehr restlos ermöglicht; das ist aus Abb. 8 ersichtlich.

Nach unserer Auffassung ist das möglicherweise eine Erklärung für den Reaktionsablauf des Feldes 1) (2×100 r/d). Wenn feststeht, wie vorstehend nach K e p p und R e n n e k a m p (16) berichtet, daß die Erholungsvorgänge "bis zur 24. Stunde in sehr verlangsamtem Tempo auslaufen", so werden die Erholungsvorgänge an der Haut nach h ä u f i g e r Verabreichung von 100 r in z w ö l f S t u n d e n n i c h t r e s t l o s ablaufen können. Dadurch werden dauernde kleine Restschädigungen über einen großen Zeitraum der Gesamtbestrahlungszeit addiert, so daß durch die zu stark verkleinerte Pause keine größere Schonung der Haut möglich ist.

dd) Zusammenfassung des ersten Versuchsergebnisses.

Zusammengefaßt hat uns der 1. Versuch folgende Erkenntnisse gebracht:

Unter der Voraussetzung, daß die Strahlenreaktion an der Haut keine Veränderung erfahren sollte, wurde ein Zusammenziehen der Teildosen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung unter Beibehaltung von Gesamtdosis und Gesamtbestrahlungszeit für folgende vier verschiedene Dosisunterteilungen versucht: (2×100 r/d), (1×200 r/d), (1×400 r/2d) und (1×600 r/3d). - Dabei zeigte sich, daß ein Zusammenziehen der Einzeldosen unter den obigen Versuchsbedingungen nur mit Einschränkung möglich ist: Es konnten die Einzeldosen (2×100 r/d) auf (1×200 r/d) ohne Veränderung der Hautreaktion bei Beibehaltung von Gesamtdosis und Gesamtbestrahlungszeit zusammengezogen werden. Ein Zusammenziehen der Einzel-

dosen war nur innerhalb dieser Grenzen möglich; in den anderen Fällen - ($1 \times 400 \text{ r}/2\text{d}$) und ($1 \times 600 \text{ r}/3\text{d}$) - wurden stark unterschiedliche Reaktionen beobachtet. - Der Reaktionsgrad "leichte Epitheliolyse", den wir zum Zwecke vergleichender Beobachtungen erzeugen wollten, wurde nur bei Feld 3) ($1 \times 400 \text{ r}/2\text{d}$) beobachtet. Alle anderen Felder zeigten davon abweichende Strahleneffekte.

5.) Besprechung des 2. Versuches.

a) Begründung für den 2. Versuch.

Zur Erzielung gleicher Hautreaktionen hatte sich ein Zusammenziehen der täglichen Einzeldosen unter den im 1. Versuch gegebenen Bedingungen (Bestrahlung mit der gleichen Gesamtdosis in der gleichen Gesamtbestrahlungszeit für die Fraktionierungen ($2 \times 100 \text{ r}/\text{d}$), ($1 \times 200 \text{ r}/\text{d}$), ($1 \times 400 \text{ r}/2\text{d}$) und ($1 \times 600 \text{ r}/3\text{d}$)) als nur teilweise möglich erwiesen. Nur die Dosisunterteilungen ($2 \times 100 \text{ r}/\text{d}$) bei Feld 1) und ($1 \times 200 \text{ r}/\text{d}$) bei Feld 2) hatten an der Haut unseres Versuchstieres die gleiche Reaktion, ein "starkes Erythem", bewirkt. Daraus zogen wir den Schluß, daß ein Zusammenziehen der Dosis von ($2 \times 100 \text{ r}/\text{d}$) auf ($1 \times 200 \text{ r}/\text{d}$) unter den gegebenen Bedingungen möglich sei. In den anderen versuchten Fällen - bei Feld 3) ($1 \times 400 \text{ r}/2\text{d}$) und bei Feld 4) ($1 \times 600 \text{ r}/3\text{d}$) hatten wir unterschiedliche Reaktionen beobachtet. - Es zeigten also die Felder

- 1) ($2 \times 100 \text{ r}/\text{d}$) - starkes Erythem
- 2) ($1 \times 200 \text{ r}/\text{d}$) - starkes Erythem
- 3) ($1 \times 400 \text{ r}/2\text{d}$) - leichte Epitheliolyse
- 4) ($1 \times 600 \text{ r}/3\text{d}$) - schwere Epitheliolyse

An dieser Stelle muß aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß wir für unsere vergleichenden Beobachtungen den einheitlichen Reaktionsgrad "leichte Epitheliolyse" erzeugen wollten. Diese Reaktion war aber im 1. Versuch nur bei Feld 3) zu beobachten gewesen. Demnach waren die Felder 1) und 2) zu schwach, Feld 4) dagegen zu stark belastet. Für die Felder 1) und 2) mußten demnach die Dosen vergrößert, für Feld 4) die Dosis verkleinert werden, um zu der gleichen Reaktion "leichte Epitheliolyse" auf allen Feldern zu gelangen. Festzustellen, in welchem Maße dies geschehen mußte, war Aufgabe des 2. Versuches.

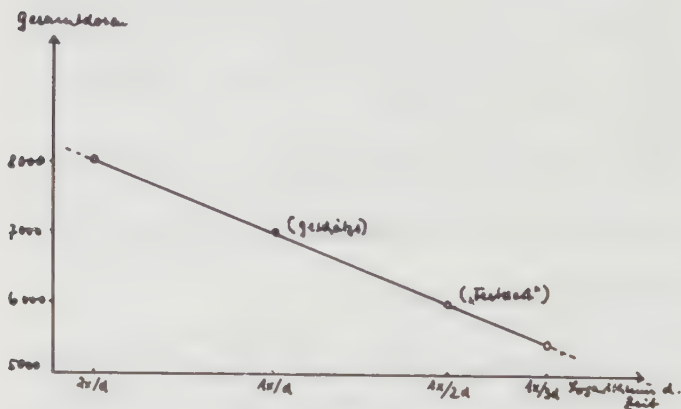
b) Änderung der Gesamtdosen.

Die Fragestellung des 2. Versuches war demnach die **Dosisveränderung**. Unter der Voraussetzung gleicher Gesamtbestrahlungszeit wollten wir für die vier verschiedenen Möglichkeiten der Dosisunterteilung die Dosen finden, die dieselbe Reaktion, nämlich eine "leichte Epitheliolyse", erzeugten. Diese Reaktion konnte im 1. Versuch nur bei Feld 3) ($1 \times 400 \text{ r}/2\text{d}$) beobachtet werden. Somit erwies sich dieser Dosiswert als ein sogenannter "Festwert", der nicht verändert zu werden brauchte. Das wurde zu einem guten Hilfsmittel und zu einem Anhaltspunkt bei Ermittlung der Dosen für die übrigen Felder.

Um die Dosen nicht alle schätzungsweise festzulegen, suchten wir nach einer Möglichkeit, mit Hilfe dieses "Festwertes" eine mathematische Beziehung zu den übrigen, neu festzulegenden Dosiswerten zu finden. Wir ermittelten dabei eine **G e r a d e** in einem Koordinatensystem,

das als Ordinate die "Gesamtdosen" und als Abszisse die "Zeit", letztere im logarithmischen Maßstab, trägt. Der Verlauf der Geraden ist aus Abb. 9 ersichtlich.

Abb. 9



Von den beiden Punkten, die den Verlauf einer Geraden charakterisieren, war in diesem Falle einer der schon erwähnte "Festwert" 6000 r ($1x/2d$), der andere Wert wurde für die Fraktionierung $1x/d$ auf 7000 r geschätzt. Somit war der Verlauf der Kurve festgelegt, dem wir nun die Dosiswerte 5500 r für die Fraktionierung $1x/3d$ und 8000 r für die Fraktionierung $2x/d$ entnehmen konnten. Dabei schienen nach unseren Erfahrungen aus dem 1. Versuch die Dosen 5500 r ($1x/3d$), 6000 r ($1x/2d$) und 7000 r ($1x/d$) geeignet, den Reaktionsgrad einer "leichten Epitheliolyse" unter den gegebenen Bedingungen zu erzeugen.

Einleuchtend war nach dem Verlauf der Kurve jedoch

nicht, daß sich für Feld 1) ($2x/d$) eine Erhöhung der Gesamtdosis auf 8000 r ergab. Nach dem Ergebnis des 1. Versuches hätten die Dosen für Feld 1) ($2x/d$) und Feld 2) ($1x/d$) von gleicher Größe sein müssen. Dieser Umstand ließ uns zu der Überlegung gelangen, daß entweder im 1. Versuch durch unbekannte Einflüsse die Reaktion in Feld 1) ($2x/100\text{ r/d}$) abnorm verlaufen war, was wir jedoch nicht annehmen konnten, oder aber daß der Verlauf der Geraden für diesen Fall nicht typisch war. - Da wir aber die übrigen Dosiswerte, also die Dosen für die Felder 2) ($1x/d$) und 4) ($1x/3d$) dem Verlauf der Geraden entnehmen wollten, entschlossen wir uns, Feld 1) ($2x/d$), so wie der Verlauf der Geraden es forderte, mit 8000 r zu belasten. Für den Fall, daß das Ergebnis des 1. Versuches richtig war, hatten wir dann allerdings Feld 1) überdosisiert und demnach mußte dieses Feld dann eine stärkere Reaktion zeigen als zumindest Feld 2). - Diese Tatsache konnte dann allerdings als indirekte Bestätigung für die Richtigkeit des Ergebnisses aus dem 1. Versuch gewertet werden.

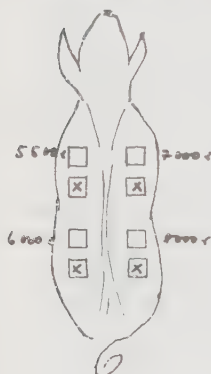
Es soll nicht versäumt werden, zu erwähnen, daß der Verlauf der besprochenen Geraden von vornherein sicher nur für die gestellten Versuchsbedingungen und nur innerhalb der bestimmten Zeit- und Dosisgrenzen gültig sein kann.

c) Anordnung der Felder im 2. Versuch.

Nach vorstehender Überlegung wurde folgende Versuchsanordnung festgelegt:

Feld 1) 2x133 r/ d ü.30 Tg.= 8000 r (60-fache Fraktion.)
 Feld 2) 1x233 r/ d ü.30 Tg.= 7000 r (30-fache Fraktion.)
 Feld 3) 1x400 r/2d ü.30 Tg.= 6000 r (15-fache Fraktion.)
 Feld 4) 1x550 r/3d ü.30 Tg.= 5500 r (10-fache Fraktion.)

Die Bedingungen, unter denen der zweite Versuch durchgeführt wurde, waren die gleichen wie im 1. Versuch.



Nebenstehend ist bildlich dargestellt, wie die Felder neuordnngs auf den Rücken des Versuchstieres gelegt wurden. Die mit einem Kreuz versehenen Felder hatten dem 1. Versuch gedient und waren zu Anfang des 2. Versuches abgeheilt. Die Konsistenz der gewählten Hautpartien war auch diesmal - lagemäßig bedingt - überall die gleiche. Aus diesem

Grund wurden auch, wie früher schon dargelegt, Reize durch Aufliegen, Kratz- und Scheuereffekte beim Versuchstier weitgehend ausgeschaltet.

Ablauf der Strahlenreaktion

d) bei den Feldern 2), 3) und 4).

Nachstehend werden alle Felder, bei denen im 2. Versuch die gleiche Reaktion zu beobachten war, miteinander verglichen:

Die nach unserer Methode (s. Kap. 3d) gewonnenen Erythemwerte der Felder 2) (1x233 r/d), 3) (1x400 r/2d) und 4)

(1x550 r/3d) lagen jeweils in gleicher Höhe, abgesehen von ganz geringen Abweichungen, die für die Auswertung der Kurve nicht ausschlaggebend sind und der normalen biologischen Schwankungsbreite unterliegen. Der Kurvenverlauf dieser drei Felder zeigte mit der Kurve des Feldes 3) im ersten Versuch, bei dem dort die Reaktion einer "leichten Epitheliolyse" beobachtet werden konnte, weitgehende Gleichzüglichkeit. Unter Hinweis darauf kann auf die Wiedergabe der Erythemkurven hier verzichtet werden.

Am 14. Tag nach Beginn der Bestrahlung sind fast gleichzeitig auf den Feldern 2), 3) und 4) erstmalig Erytheme sichtbar. Zu diesem Zeitpunkt sind die Felder wie folgt belastet:

Feld 2) (1x233 r/ d) mit 14x233 r = 3262 r

Feld 3) (1x400 r/2d) mit 7x400 r = 2800 r

Feld 4) (1x550 r/3d) mit 5x550 r = 2750 r

Der Wellentyp der Erythemkurven ist deutlich ausgeprägt und entspricht der zweiwelligen Kurve des Feldes 3) im 1. Versuch, (1x400 r/2d). Wie bei diesem Feld im 1. Versuch, so gehen am 44. Tag alle drei Felder in die epitheliolytische Reaktion über, deren Verlauf in nachstehenden Fotos festgehalten wurde. Die Bilder zeigen generell den gleichen Effekt, der sich durch eine exsudative Reaktion der oberflächlichen Epithelschicht äußert. Mit kleineren Abweichungen von der Norm muß wegen der Möglichkeit geringer infektiöser Einflüsse immer gerechnet werden, obgleich von Beginn der Epitheliolyse an die Felder mit sterilem Verbandsmüll geschützt wurden.

Bei einem Vergleich der Reaktion des Feldes 3)

(1x400 r/2d) im 1. Versuch mit den Reaktionen der Felder 2) (1x233 r/d), 3) (1x400 r/2d) und 4) (1x550 r/3d) im 2. Versuch kann also ein überraschend gleiches Ergebnis festgestellt werden. Auf allen genannten Feldern war eine "leichte Epitheliolyse" zu beobachten.

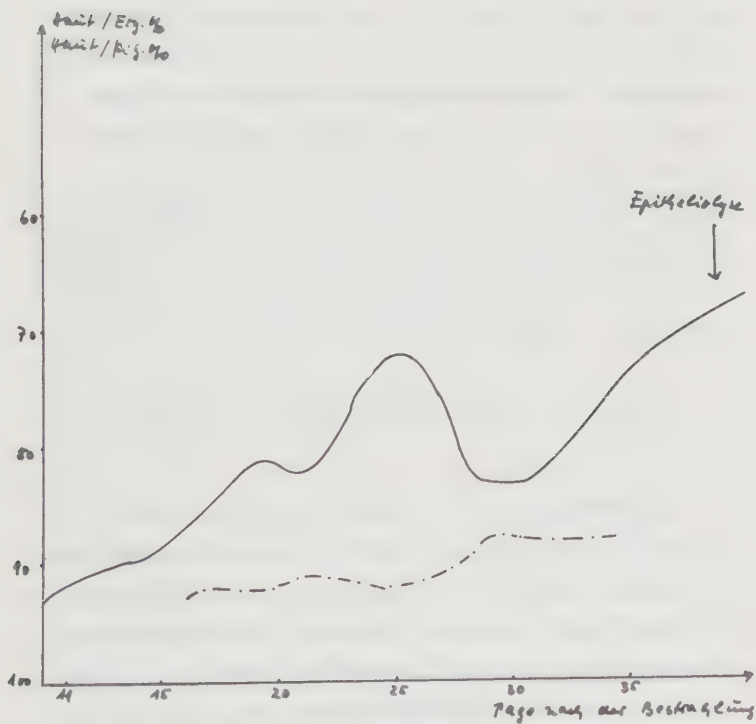
d₁) bei Feld 1.

Ganz anders aber waren die gefundenen Rötungswerte in Feld 1); ((2x133 r/d) über 30 Tage = 8000 r - 60-fache Fraktionierung). Am 12. Tag nach Beginn der Bestrahlung ist erstmals ein Erythem zu beobachten. Zu diesem Zeitpunkt ist das Feld mit 3192 r belastet. Das frühere Auftreten der ersten Rötung (12. Tag!) sagt schon darüber aus, daß eine stärkere Reaktion zu erwarten ist. Im Kurvenbild wird das besonders deutlich sichtbar. Der Wellencharakter des Gesamtverlaufs der Erythemkurve ist nicht mehr deutlich ausgeprägt. Schon acht Tage eher als in den anderen Feldern beginnen die ersten epitheliolytischen Erscheinungen; diese sind in ihrem Ausmaß bei einem Vergleich mit den Reaktionen der übrigen drei Felder stärker. Damit ist bestätigt, daß Feld 1) überdosiert ist, wie wir es schon in Kapitel 5b für möglich hielten. Das Foto (Abb. 14a) zeigt die dieser Überdosierung zukommende weitaus stärkere Reaktion des Feldes, entsprechend einer "schweren Epitheliolyse", die sich vor allem dadurch offenbart, daß sie tiefer in das Gewebe eindringt, als es bei den anderen Feldern der Fall ist.

Der Verlauf der Geraden, mit deren Hilfe wir die Veränderung der Gesamtdosen ermittelten und die uns für

Abb. 10)

2. Vermehrung / Feld 1) (2 x 133 c/a)



Erythrozyten ———
Pigment - - - - -

die Felder 2) (1x233 r/d), 3) (1x400 r/2d) und 4) (1x550 r/3d) die Dosen angab, die unter den gewählten Bedingungen tatsächlich g l e i c h e Reaktionen erzeugten, weicht im Falle des Feldes 1) (2x133 r/d) demnach von ihrem Verlauf ab. - Dem Ergebnis des 1. Versuches entsprechend, hätte Feld 1) mit der gleichen Dosis wie Feld 2) belastet werden müssen, nämlich mit einer Gesamtdosis von 7000 r, denn diese Dosis hatte bei Feld 2) eine "leichte Epitheliolyse" erzeugt. Das Ergebnis des 1. Versuches, das die Möglichkeit des Zusammenziehens der Dosisunterteilung von 2x/d auf 1x/d ohne Veränderung der Hautreaktion mitteilte, wird durch dieses Ergebnis im 2. Versuch indirekt bestätigt.

e) Allgemeines über den beobachteten Ablauf der Epitheliolyse.

Grundsätzlich kann für alle Felder gesagt werden, daß die epitheliolytischen Reaktionen ein zweischübiges Bild boten, dessen Verlauf auch im 1. Versuch schon beobachtet wurde. Der erste Schub wurde durch das Auftreten eines blutig-serösen Exsudats gebildet, das aus multiplen rhagadenähnlichen Rißstellen am 44. Tag nach Beginn der Bestrahlung aus der Haut austrat. Zwei bis drei Tage später war das Feld mit Verkrustungsherden überzogen, die fest an ihrer Unterlage festhielten. Nässende Herde waren jetzt nicht mehr sichtbar. Der zweite Schub äußerte sich wie folgt: Nach weiteren zwei bis drei Tagen erneutes Auftreten mehr blutiger als seröser Flüs-

sigkeit unter den überall gebildeten Krusten, die somit abgehoben wurden. Es kam darauf zu einer konfluierenden Reaktion im ganzen Feldbereich. Über ein erneutes Verkrustungsstadium trat nach 4-5 Tagen langsam Abheilung der Epitheliolyse ein.

f) Fotografische Wiedergabe der besprochenen Reaktionen und Erläuterung der Fotos.

Es folgen nun die Fotografien der in verschiedenen Reaktionsphasen festgehaltenen epitheliolytischen Hautschäden. Für die vier Felder sind je drei Fotos angefertigt worden. Der Reihe nach zeigt das

1. Bild: Epitheliolyse in der Entwicklung
2. Bild: Höhepunkt der epitheliolytischen Reaktion
3. Bild: Abheilungsphase

Aus didaktischen Gründen sind die Abbildungen der Felder mit gleicher Reaktion auf einer Seite dargestellt. Es sind dies die Felder 2) (1x233 r/d), 3) (1x400 r/2d) und 4) (1x550 r/3d). Die gleiche Reaktion zeigen jeweils die Abbildungen 11, 12, 13 - 11a, 12a, 13a - 11b, 12b, 13b. Auf einer folgenden Seite werden allein die Reaktionen des Feldes 1) (2x133 r/d) abgebildet; (Abb. 14, 14a, 14b). Dieses Feld wurde überdosiert; es zeigt nicht, wie die übrigen Felder, eine "leichte Epitheliolyse" sondern eine "schwere Epitheliolyse".

Bilderseiten

Feld 2

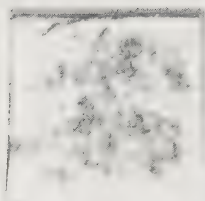


Abb.11

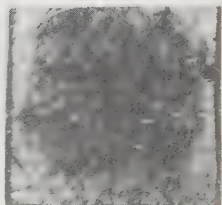


Abb.11a

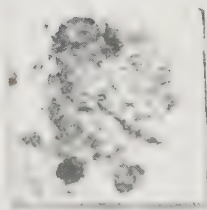


Abb.11b

Feld 3

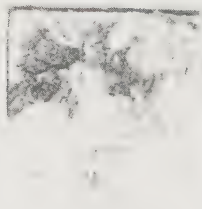


Abb.12

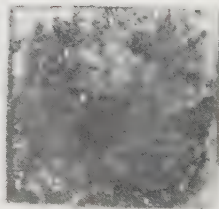


Abb.12a

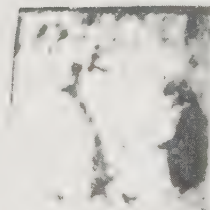


Abb.12b

Feld 4



Abb.13

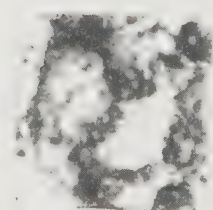


Abb.13a

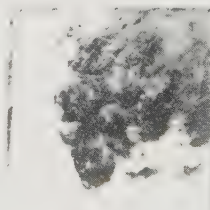


Abb.13b

Feld 2): 1x233 r/d; Gesamtdosis 7000 r; 30-fache Fraktion.

Zu Abb.11: Aufnahme am 47. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Epitheliolyse in der Entwicklung: An der Haut haben sich multiple seröse Verkrustungsherde gebildet; aus rhagadenähnlichen Rißstellen tritt blutig-seröses Exsudat.

Zu Abb.11a: Aufnahme am 52. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Höhepunkt der epitheliolytischen Reaktion: Die multiplen epitheliolytischen Herde sind verschmolzen; das gesamte Feld, mit Ausnahme der Randzone, zeigt blutig-seröse Überdeckung mit Verkrustungen; entzündliche Rötungen.

Zu Abb.11b: Aufnahme am 57. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Abheilungsphase: Die entzündlichen Rötungen sind zurückgegangen; auch die Verkrustungsherde haben sich teilweise abgelöst - unter ihnen hat sich zartes, rosafarbenes Epithel neu gebildet.

Feld 3): 1x400 r/2 d; Gesamtdosis 6000 r; 15-fache Fraktion.

Zu Abb.12: Aufnahme am 47. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Epitheliolyse in der Entwicklung: Bild wie in Feld 2₁), Verkrustungsherde sind hier massiver.

Zu Abb.12a: Aufnahme am 52. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Höhepunkt der epitheliolytischen Reaktion: Vor der Aufnahme wurde mit dem schützenden Mullstreifen leider ein Verkrustungsherd mit abgetragen, der mit diesem verbacken war; darum scheint hier die blutig-seröse Flüssigkeitsschicht konfluierender zu sein.

Zu Abb.12b: Aufnahme am 57. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Abheilungsphase: Bild wie in Feld 2₃), die neu gebildete rosafarbene Epithelisierung kommt hier besonders deutlich zur Darstellung.

Feld 4): 1x550 r/3d; Gesamtdosis 5500 r; 10-fache Fraktion.

Zu Abb.13: Aufnahme am 47. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Epitheliolyse in der Entwicklung: Bild wie in Feld 2₁) und 3₁); verschmolzene Verkrustungsherde.

Zu Abb.13a: Aufnahme am 52. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Höhepunkt der epitheliolytischen Reaktion: Bild wie in Feld 2₂) und 3₂).

Zu Abb.13b: Aufnahme am 57. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Abheilungsphase: Bild wie in Feld 2₃) und 3₃); neugebildetes rosafarbenes Epithel in linker und unterer Randzone.

Feld 1) 2x133 r/d
Gesamtdosis 8000 r
60-fache Fraktionierung

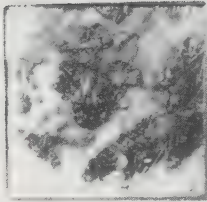


Abb. 14

Aufnahme am 41. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Epitheliolyse in der Entwicklung: Weitaus stärkere Reaktion (drei Tage nach Beginn der Epitheliolyse) als in Feld 2₁), 3₁) und 4₁). Erster Schub der Reaktion in dieser Phase noch nicht ganz abgeschlossen. Zwischen den Krusten noch blutig-seröses Exsudat.

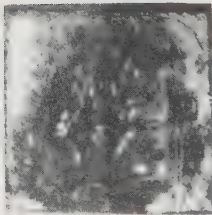


Abb. 14a

Aufnahme am 49. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Höhepunkt der epitheliolytischen Reaktion: In dieser Phase wird der stärkere Befall des Feldes besonders deutlich sichtbar.

T i e f g e h e n d e schwere Epitheliolyse; verminderte Abheilungstendenz.

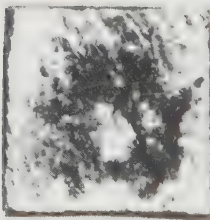


Abb. 14b

Aufnahme am 58. Tag nach Beginn der Bestrahlung; Abheilungsphase: Auf Grund der tiefer gehenden Reaktion erfolgt die Abheilung von der Randzone aus. So sieht man in unterer und rechter Randzone schon rosafarbene zarte Hautneubildung. Darauf folgende Verkrustungszone. In der Mitte des Feldes noch blutig-seröses Exsudat.

g) Zusammenfassung des 2. Versuchsergebnisses

Wir benutzten das Ergebnis des 1. Versuches (siehe dort!), um uns an die Dosen heranzutasten, die gewählt werden müssen, um bei der Dosisunterteilung von $2x/d$, $1x/d$, $1x/2d$ und $1x/3d$ in der gleichen Gesamtbestrahlungszeit gleiche Hautreaktionen hervorzurufen. Die Dosen wollten wir so groß wählen, daß wir den Reaktionsgrad einer "leichten Epitheliolyse" an der Haut unseres Versuchstieres (Schwein) erwarten konnten. Diese Reaktion hielten wir für geeignet, um vergleichende Beobachtungen vornehmen zu können. Die Dosis 6000 r in der Unterteilung $1x400\text{ r}/2d$ hatte im 1. Versuch diesen Reaktionsgrad hervorgerufen. Wir benutzten im 2. Versuch diesen Wert als Anhaltspunkt zur Festlegung der Dosen für die Fraktionierungen von $2x/d$, $1x/d$ und $1x/3d$, um auch in diesen Fällen die Reaktion einer "leichten Epitheliolyse" erzeugen zu können. Wir glaubten, dabei eine geometrische Beziehung zwischen den "Gesamtdosen" und der "Zeit" feststellen zu können. Danach ergaben sich für die verschiedenen Fraktionierungen folgende Gesamtdosen, von denen wir erwarteten, sie würden bei den gegebenen Dosisunterteilungen die Reaktion einer "leichten Epitheliolyse" hervorrufen:

Feld 1) ($2x133\text{ r}/d$) - 8000 r

Feld 2) ($1x233\text{ r}/d$) - 7000 r

Feld 3) ($1x400\text{ r}/2d$) - 6000 r ("Festwert" aus dem 1. Versuch)

Feld 4) ($1x550\text{ r}/3d$) - 5500 r

Dabei ist wichtig zu erwähnen, daß uns hierbei Feld 1) überdosiert erschien, denn das Ergebnis des 1. Versu-

ches hatte gezeigt, daß die Unterteilung einer Gesamtdosis in 2x/d keine geringere Reaktion erzeugte als die Unterteilung in 1x/d. War das Ergebnis des 1. Versuches richtig, so mußten wir durch diese Überdosierung in Feld 1) (2x133 r/d) eine stärkere Reaktion als in Feld 2) (1x233 r/d) beobachten können. Folgende Tabelle zeigt, daß dieses wirklich der Fall war. Wir beobachteten folgende Reaktionen:

Feld 4) (1x550 r/3d) - Ges.Dosis 5500 r - "leichte E.-lyse"
Feld 3) (1x400 r/2d) - Ges.Dosis 6000 r - " "
Feld 2) (1x233 r/ d) - Ges.Dosis 7000 r - " "
Feld 1) (2x133 r/ d) - Ges.Dosis 8000 r - "schwere E.-lyse"

Damit erschien uns einerseits das Ergebnis des 1. Versuches bestätigt, daß nämlich bei einer Dosisunterteilung von 2x/d gegenüber 1x/d keine größere Gesamtdosis verabreicht werden darf, wenn die gleiche Hautreaktion hervorgerufen werden soll; andererseits hatten wir die Dosen ermittelt, die bei den Fraktionierungen 2x/d, 1x/d, 1x/2d und 1x/3d gleiche Hautreaktionen erzeugen. (Die Dosis für Feld 1) (2x/d) setzen wir dabei jetzt - gemäß dem Ergebnis des 1. Versuches - der Dosis für Feld 2) (1x/d) gleich: also 7000 r.)

C) Schluß

Folgerungen aus dem Ergebnis der Arbeit.

Die Frage, die wir uns im Kapitel "Problemstellung" vorgelegt haben, um wieviel eine bestimmte Ge-

samtdosis bei Zusammenziehen der täglichen Teildosen verringert werden muß, um keine Veränderung der Hautreaktion hervorzurufen, ist somit für die hier verwandten Bedingungen beantwortet. Das Ergebnis kann in Zahlen so ausgedrückt werden:

Wenn bei 12- und 24-stündlichem Bestrahlungszyklus - also in den Fällen der Dosisunterteilung $2x/d$ und $1x/d$ - 100 % einer Gesamtdosis verabreicht werden können, so dürfen zur Erzielung des gleichen Hauteffektes bei 48-stündigem Fraktionierungsintervall ($1x/2d$), dem Verhältnis der Dosen $7000\text{ r}/6000\text{ r}$ entsprechend nur etwa 85 % der 100 %igen Dosis verabreicht werden, bei 72-stündigem Fraktionierungsintervall ($1x/3d$), dem Verhältnis der Dosen $7000/5500\text{ r}$ entsprechend, nur etwa 78 % der 100 %igen Dosis verabreicht werden. - Dieses Ergebnis sei hier tabellarisch noch einmal aufgeführt:

Dosisunterteilung Prozent der Gesamtdos. Hautreaktion

$2x/d$	100 %	in allen Fällen "leichte Epithelio- lyse"
$1x/d$	100 %	
$1x/2d$	etwa 85 %	
$1x/3d$	etwa 78 %	

Wie schon im Kapitel "Problemstellung" erwähnt, ist in der vorliegenden Arbeit nur das Verhalten der Haut bei Zusammenziehen der Einzeldosen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung näher untersucht worden. Die Reaktion des Tumors auf ein solches Zusammenziehen der Einzeldosen blieb hierbei unberücksichtigt. Von ihr

hängt ab, ob das Ergebnis für die Strahlentherapie praktisches Interesse erlangen kann. - Das Ziel einer anschließenden Arbeit müßte sein, an geeigneten Versuchstieren festzustellen, wie Tumorgewebe auf ein Zusammenziehen der Einzeldosen bei fraktionierter Röntgenbestrahlung reagiert. Für den Fall, daß dadurch die Elektivität nicht wesentlich verändert würde, müßte unter Wahrung aller Kautelen erforscht werden, ob die gefundenen Ergebnisse auch für den Menschen Gültigkeit besitzen.

L i t e r a t u r

- 1) Bittner,K. Erythembildung durch Sonne und Himmelsstrahlung.
Strahlenther.61, (1938):610
- 2) Bittner,K. Hauterytheme;
Dritter Internat.Kongreß für
Lichtforschung.
Wiesbaden,1936
- 3) Bode,H.G. HED und Röntgenoberflächen-
therapie.
Dermat.Wochenschrift 1939 II:887
- 4) Bode,H.G. Über spektralphotometrische Un-
tersuchungen an menschlicher
Haut unter besonderer Berücksich-
tigung der Erythem- und Pigmen-
tierungsmessung.
Strahlenther.51, (1934):81
- 5) Chaoul,H.; F.Wachs- Über den Einfluß der Protrahie-
mann u.H.Rosenberger rung in der Strahlentherapie
Strahlenther.76, (1947):224
- 6) Dorno,C. Beiträge zur Kenntnis des Son-
nen- u.Quarzlichterythems u.
Pigmentes.
Strahlenther.22, (1926):70
- 7) David,O. u.G.Gabriel Die Kapillarmikroskopie des
Röntgenerythems.
Strahlenther.15, (1924):125
- 8) Freund,L. u.E.Valenta Eine Rötungsskala.
Deutsche med.Wochenschrift 1922
I S.839
- 9) Glauner,R. Vegetatives Nervensystem u.
Röntgenstrahlen.
Strahlenther.62, (1938):1
- 10) Hauser,K.W. u.W.Vahle Die Abhängigkeit des Licht-
erythems und der Pigmentbildung
von der Schwingungszahl der
erregenden Strahlung.
Strahlenther.13, (1921):41
- 11) Helmke,R. Über die Wirkung von Ultra-
violett-, Röntgen- u.Grenzstrah-
len auf die Haut des Schweines.
Strahlenther.71, (1942):309

- 12) Helmke, R. Über die Herabsetzung oder Steigerung der Ultravioletttempfindlichkeit der menschlichen Haut bei gleichzeitiger Infrarotbestrahlung. II Mitteilung: Prüfung am Rötungsgrad.
Strahlenther.76, (1947):648

- 13) Hodges, P.C.;
 A. Brunswig u.
 Perry, C.S. Weitere Beobachtungen über den Einfluß der Wellenlänge der Röntgenstrahlen.
Strahlenther.57, (1936):241

- 14) Holthusen, H. In: "Grundlagen der Strahlentherapie" von Kepp, R.K.
Thieme Verlag, Stuttgart 1952

- 15) Jüngling, O. Chronisch-induriertes Hautödem als Folge intensiver Bestrahlung mit harten Röntgenstrahlen.
Strahlenther.10, (1920):404

- 16) Kepp, R.K. Grundlagen der Strahlentherapie
Thieme Verlag, Stuttgart 1952

- 17) Keller, Ph. Über die Wirkung von ultraviolettem Licht auf die Haut unter besonderer Berücksichtigung der Dosierung.
Strahlenther.16, (1924):537

- 18) Lazarew, N.W. u.
 A. Lazarewa Über die Veränderungen des funktionellen Zustandes der Blutgefäße nach Röntgenbestrahlung.
Strahlenther.26, (1927):347

- 19) Miescher, G. Das Röntgenerythem.
Strahlenther.16, (1924):333

- 20) Müller, O. Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen. - 1.Bd. Zur normalen Anatomie u. Physiologie sowie allgemeinen Pathologie der feinsten Gefäßabschnitte bei Menschen.
Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart 1937

- 21) Reisner, A. Der Hauterythemverlauf bei fraktionierter Verabreichung größerer Strahlenmengen.
Fortschr. d. Röntgenstr. 45, (1932):293

- 22) Reisner, A. Hauterythem u. Röntgenstrahlung
Ergebn. d. med. Strahlenforschung
Bd. VI, Thieme Verlag, Leipzig, 1933

- 23) Rost, G.A. Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Qualität auf die Haut von Mensch und Tier. Strahlenther. 6, (1915): 269
- 24) Schall, L. Strahlenerythem u. Erythemmessung Klin. Wochenschrift 1928, I: 77
- 25) Seitz, O. u. H. Wintz Unsere Methode der Röntgentherapie und ihre Erfolge. V. Sonderband zur "Strahlentherapie" S. 125
- 26) Trautmann-Fiebinger, K. Histologie und vergleichende mikroskopische Anatomie der Haus-säugetiere. Paul Parey-Verlag, Berlin 1931
- 27) Wachsmann, F. in: Meyer-Matthes "Die Strahlentherapie" Thieme-Verlag, Stuttgart, 1949
- 28) Wachsmann, F. Grundsätzliches zur Frage der Fraktionierung bei der Röntgenbestrahlung bösartiger Geschwülste. (I. Mitteilung) Strahlenther. 73, (1943): 636
- 29) Wachsmann, F. Experimentelle Untersuchungen an einem Fall von multiplem Hautkarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Frage der Zweckmäßigkeit der Fraktionierung (II. Mitteilung) Strahlenther. 73, (1943): 649
- 30) Wachsmann, F. Auswirkung der Dosisabhängigkeit des Zeitfaktors auf die fraktionierte Röntgenbestrahlung (III. Mitteilung) Strahlenther. 73, (1943): 663
- 31) Wachsmann, F. u. K. Ladenburger Vergleiche der biologischen Wirkung der weichen und der harten Röntgenstrahlen mit der Radium-Gamma-Strahlung auf die Haut und den Ohrknorpel des Schweines Inaug. Diss., Erlangen, 1948
- 32) Wachsmann, F. u. A. Strilbytzkyj Untersuchung eines neuen photoelektrischen Erythemmessers. Inaug. Diss. U49/1549, Universität Erlangen 1949

Lebenslauf.

Am 11.2.1928 wurde ich als drittes Kind meiner Eltern, Paul Klein und Hedwig Klein, geb. Grotthaus, in Wattenscheid geboren. - In den Jahren 1935 bis 1940 besuchte ich in Wattenscheid die Volksschule. Ab 1940 wurde ich Schüler der damaligen Oberschule für Jungen in Wattenscheid, die ich bis zum Jahre 1950 besuchte und die ich mit dem Reifezeugnis verließ. Im März 1944 wurde ich vom Wehrbezirkskommando Deutsch-Krone in Pommern, wohin meine Schule wegen der Kriegsergebnisse evakuiert worden war, zum Wehrdienst eingezogen. Nach der Kapitulation, im Jahre 1945, geriet ich bis Oktober des gleichen Jahres in Kriegsgefangenschaft. Im Dezember 1945 wurde der Unterricht an meiner alten Schule wieder aufgenommen, dem ich bis zum Abitur, im Jahre 1950, wieder beiwohnte.

Ab Wintersemester 1950/51 studiere ich an der Universität in Erlangen Medizin. Im Juli 1953 bestand ich an der Universität Erlangen das Physikum. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Wintersemester 1956/57 ebenfalls in Erlangen. Während meiner gesamten Studienzeit studierte ich ausschließlich an der hiesigen Universität. Ich beabsichtige praktischer Arzt zu werden.

Photodruck von

Photo **Toni** ERLANGEN

